

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 753 639

(21) N° d'enregistrement national : 96 11665

(51) Int Cl⁶ : B 01 J 13/06, A 61 K 9/50, 7/40

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 25.09.96.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 27.03.98 Bulletin 98/13.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : CENTRE MICROENCAPSULATION
— FR.

(72) Inventeur(s) : BENOIT JEAN PIERRE, RICHARD
JOEL et THIES CURT.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : REGIMBEAU.

(54) PROCÉDE DE PREPARATION DE MICROCAPSULES DE MATIERES ACTIVES ENROBEES PAR UN
POLYMERE ET NOUVELLES MICROCAPSULES NOTAMMENT OBTENUES SELON LE PROCÉDE.

(57) L'invention concerne un procédé de préparation de microcapsules comprenant une substance active enrobée d'une couche de polymère sensiblement polaire, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

- mettre en suspension une substance active insoluble dans une solution de polymère sensiblement polaire dans un solvant organique,

- ledit polymère sensiblement polaire étant insoluble dans le CO₂ liquide ou à l'état supercritique.

- ledit solvant organique étant soluble dans le CO₂ liquide ou supercritique.

- mettre en contact la suspension avec du CO₂ liquide ou supercritique de façon à désolvater de façon contrôlée le polymère et assurer la coacervation du polymère,

- extraire substantiellement le solvant au moyen de CO₂ à l'état supercritique et évacuer le mélange CO₂/solvant.

- récupérer les microcapsules sous forme de poudre sèche.

L'invention concerne également des microcapsules comprenant une substance active enrobée dans une couche de polymère sensiblement polaire choisi dans le groupe constitué par les polysaccharides, les dérivés cellulosiques, les polymères acryliques, méthacryliques ou dérivés des esters vinyliques, les polyester, les polyamides, les

polyanhydrides, les polyorthoesters et les polyphosphazènes, caractérisées en ce que la couche de polymère présente une faible énergie de surface et est exempte de solvant organique et en ce que les microcapsules sont susceptibles d'être obtenues par ledit procédé.

FR 2 753 639 - A1



L'invention concerne le domaine de la microencapsulation de substances actives. Elle est relative à un procédé de préparation de microcapsules du type comprenant une substance active enrobée d'une couche de polymère par la technique dite du fluide supercritique.

5 Elle concerne également de nouvelles microcapsules contenant notamment des substances pharmaceutiques, cosmétiques ou agro-alimentaires.

De très nombreux documents décrivent les principes et les méthodes de préparation de telles microcapsules, par exemple J.A. Bakan,
10 Microencapsulation via Coacervation - Phase Separation, National Industrial Research Conference, Land O'lakes, WI, Juin 1966. D'autres publications sont citées dans l'article de J.P. Benoit et al., Microencapsulation Methods and Industrial Applications, Marcel Dekker, Inc. 1996, pages 35-72.

La taille des microcapsules obtenues est de l'ordre de 0,5 à 200 µm
15 (parfois davantage). Elles sont constituées d'un noyau de matière active revêtu d'un agent enrobant.

L'agent enrobant est choisi parmi un éventail de divers composés (hydrocolloïdes, polymères hydrophobes, cires, graisses ou agents entériques etc.) selon divers facteurs :

20 - les buts recherchés par la microencapsulation : par exemple, masquer le goût ou l'odeur du principe actif per os, diminuer la volatilité de certains liquides, augmenter la stabilité physico-chimique du principe actif, prévenir la coalescence des gouttelettes au sein d'une émulsion, modifier et améliorer la compression du principe actif, retarder ou prolonger l'action
25 d'un médicament, avoir une forme galénique entérosoluble etc.

- le mode de libération désiré du principe actif (dissolution, diffusion...)

- la nature physico-chimique du noyau (dimension, compatibilité...),

30 - les méthodes de microencapsulation (fluidisation, turbine, dessiccation par nébulisation, polymérisation interfaciale, coacervation...).

La préparation des microcapsules est couramment mise en oeuvre par la méthode dite de coacervation que l'on rappelle sommairement ci-après:

35 Par modification chimique ou physico-chimique d'un milieu contenant une substance active en suspension dans une solution de polymère dans un solvant, on provoque la coacervation (ou agrégation) du polymère.

Les gouttelettes de coacervat ainsi formées sont adsorbées à la surface des particules de matière active et forment un enrobage continu.

On soumet ensuite le milieu à une désolvatation complète et éventuellement une réticulation des chaînes polymériques, qui conduit à la production de microcapsules.

Toutes ces méthodes, citées ci-dessus, requièrent bien souvent des solvants organiques toxiques, polluants et d'un coût industriel relativement élevé.

C'est pourquoi, la Demanderesse s'est attachée depuis plusieurs années à rechercher des procédés alternatifs qui permettent de préparer des microcapsules sans l'aide de solvants organiques ou du moins sans solvants chlorés (dichlorométhane, chloroforme, etc.).

C'est ainsi que la demanderesse a récemment proposé par la demande de brevet EP-A-706 821 d'utiliser les propriétés du CO₂ à l'état supercritique (SC) comme solvant.

Le CO₂ est dit à l'état supercritique (CO₂ SC) si la température est supérieure à 31°C et sa pression supérieure à 73,8.10⁵ Pa.

En effet, ce dernier garde à la fois les propriétés d'un gaz, telle sa grande diffusion, et acquiert celles d'un liquide, telle sa densité qui est de 0,7 kg/cm³ au point supercritique. Le CO₂, dans cet état, possède un pouvoir solvant notable. On le dit semblable à l'heptane.

Les avantages du CO₂ SC sont donc :

- un grand pouvoir solvant pour des conditions de température assez basses (30°C), ce qui n'est pas dénué d'intérêt dans le cas d'utilisation de principes actifs thermolabiles ;
- une grande variation de ce pouvoir solvant pour de faibles variations de pression,
- sa non toxicité,
- la séparation facile du mélange solvant-soluté par simple décompression ;
- son coût peu onéreux par rapport aux solvants organiques courants.

Le procédé selon la demande de brevet précitée implique la mise en suspension dans un autoclave d'une substance active non soluble dans le CO₂ supercritique, puis l'introduction dans l'autoclave de l'enrobant qui se trouve à l'état de soluté dans le CO₂ supercritique. La pression et/ou la température sont ensuite modifiées de telle manière que la solubilité de l'enrobant dans le CO₂ diminue. L'affinité de l'enrobant pour la surface de la

substance active s'accroît provoquant de ce fait l'adsorption de l'enrobant autour des particules de substance active. Une fois le dépôt accompli, l'autoclave est dépressurisé et les microcapsules récupérées. Ce procédé donne d'excellents résultats pour les agents enrobants qui présentent une
5 bonne solubilité dans le CO₂, c'est-à-dire pour les agents enrobants qui possèdent un caractère lipophile marqué et de faibles masses molaires comme les corps gras (cires, triglycérides d'alcools gras, acides gras) et bien d'autres composés.

Toutefois, dans le cas de polymères qui présentent un caractère
10 sensiblement plus polaire que les corps gras et une masse molaire plus élevée (polymères acryliques, polymères vinyliques, polysaccharides) ce procédé est peu satisfaisant.

En effet, ces polymères ne sont pas solubles dans le CO₂ supercritique. Or, il s'agit d'une condition impérative pour être un agent
15 enrobant selon le procédé décrit dans la demande de brevet EP-A-706 821. On a bien envisagé dans cette demande de brevet d'utiliser à faible taux (< 5 %) un agent entraînant comme les cétones, les alcools, les esters et les solvants chlorés en mélange avec le CO₂ dans le but d'augmenter la solubilité du polymère dans la phase supercritique. Toutefois, une telle variante conduirait
20 néanmoins, dans bien des cas, à un taux de solubilisation faible du polymère à caractère sensiblement polaire et à une modification importante des conditions supercritiques, ou à une disparition de la phase supercritique remplacée par un système biphasique.

L'objet de la présente invention est donc en premier lieu de
25 proposer un nouveau procédé faisant appel à un fluide supercritique qui permet l'obtention de microcapsules dont l'agent enrobant est un polymère à caractère sensiblement polaire.

Un autre objet de la présente invention est de proposer de
nouvelles microcapsules qui se distinguent notamment de celles qui ont été
30 précédemment décrites par leur caractéristiques physiques et par l'absence de solvant résiduel dans la couche d'enrobage.

L'invention concerne donc en premier lieu un procédé de
préparation de microcapsules comprenant une substance active enrobée
d'une couche de polymère polaire, caractérisé en ce qu'il comprend les
35 étapes suivantes :

- mettre en suspension une substance active dans une solution de polymère sensiblement polaire dans un solvant organique, la substance

active étant insoluble dans ce solvant,

ledit polymère sensiblement polaire étant insoluble dans le CO₂ liquide ou à l'état supercritique,

5 ledit solvant organique étant soluble dans le CO₂ liquide ou supercritique,

- mettre en contact la suspension avec du CO₂ liquide ou supercritique de façon à désolvater de façon contrôlée le polymère sensiblement polaire et assurer la coacervation du polymère,

10 - extraire substantiellement le solvant au moyen de CO₂ à l'état supercritique et évacuer le mélange CO₂/solvant, si nécessaire par plusieurs cycles d'introduction de CO₂ suivi de pompage,

- récupérer les microcapsules dans l'autoclave sous forme de poudre sèche.

15 On remarquera que ce procédé se différencie radicalement du procédé décrit dans la demande de brevet européen n° 706 821 dans la mesure où le polymère n'est à aucun moment en solution dans le fluide à l'état liquide ou supercritique.

20 Par ailleurs, ce procédé présente une simplification notable par rapport aux procédés classiques (émulsion-évaporation de solvant) du fait de l'élimination de la phase de séchage généralement longue et difficile (10 à 15 jours sous vide dynamique 10 Pa).

Le fluide supercritique

25 Bien que l'invention ait plus particulièrement pour objet un procédé faisant intervenir le CO₂ en tant que fluide, le procédé peut être étendu à d'autres fluides dont le comportement est connu pour être similaire au CO₂ comme ceux cités par J.P. Benoit et al (op-cit). Néanmoins, ce procédé sera plus particulièrement décrit dans le cas du CO₂.

L'agent enrobant

30 Les polymères à caractère sensiblement polaire relatifs à l'invention seront plus particulièrement choisis parmi :

1) les polysaccharides et leurs dérivés tels que :

35 - l'amidon ou l'amidon modifié comme les carboxyméthylamidons, les polysaccharides résultant de la dépolymérisation par une méthode physique, chimique ou enzymatique de l'amidon ou ses dérivés,

- la cellulose ou la cellulose modifiée comme les carboxyméthylcelluloses, l'éthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylhydroxyéthylcellulose, la méthylhydroxypropylcellulose, les polysaccharides résultant de la dépolymérisation par une méthode physique, chimique ou enzymatique de la cellulose ou ses dérivés,

- les alginates extraits d'algues brunes,
- les carraghénanes de type lambda, iota ou kappa extraits d'algues rouges,
- les pectines extraites des citrons, des pommes ou des betteraves,
- les pectates qui résultent de la déméthylation des pectines,
- les guar, les guar modifiés tels que les carboxyméthylguar,
- les xanthanes,
- les chitosans,

2) Les polymères synthétiques du type acrylique ou méthacrylique comme les homopolymères ou les copolymères de l'acide acrylique ou méthacrylique, des esters de l'acide acrylique ou méthacrylique, le polyacrylamide, les polycyanoacrylates et en général tous les polymères synthétiques bien connus dérivés de l'acide acrylique ou méthacrylique, les polymères et copolymères vinyliques dérivés des esters vinyliques (polyacétate de vinyle), les copolymères de l'éthylène et de l'acétate de vinyle.

Ces polymères ne sont pas solubles dans le fluide à l'état liquide ou supercritique, notamment le CO₂.

On mentionnera tout particulièrement les polymères du type de ceux commercialisés sous la marque Eudragit® par la société RÖHM tels que les copolymères d'esters acryliques ou méthacryliques neutres issus de la déshydratation de dispersions aqueuses (Eudragit® NE 30D et NE 40D), les copolymères d'esters acryliques ou méthacryliques porteurs de groupements ammonium quaternaires (Eudragit® RL 100 et RS 100), les copolymères d'esters acryliques ou méthacryliques porteurs de fonctions amines (Eudragit® E 100) ou enfin les copolymères d'esters acryliques ou méthacryliques porteurs de groupements carboxyliques (Eudragit® L 100 et S 100).

3) Les polymères et copolymères biodégradables des acides α -hydroxycarboxyliques, notamment les homopolymères et copolymères des acides lactiques et glycoliques,

4) La poly (ϵ -caprolactone) et ses dérivés, les poly (β -hydroxybutyrate, poly(hydroxyvalérate) et les copolymères (β -hydroxybutyrate-hydroxyvalérate), le polyacide malique.

5) Les polymères-blocs amphiphiles de type polyacide lactique-polyoxyde d'éthylène.

6) Les polycondensats tels que les polyamides et les polyesters (polyéthylène téréphtalate) et les polymères issus de polyaddition (polydiméthyl siloxane).

7) Les polyanhydrides, les polyorthoesters et les polyphosphazènes.

10 Ces polymères choisis pour être des agents enrobants efficaces présentent une masse molaire supérieure à 10^3 g/mole, de préférence supérieure à 2×10^3 g/mole et plus particulièrement comprise entre $2 \cdot 10^3$ et 2×10^5 g/mole.

15 La substance active

La substance active doit être insoluble dans le solvant organique. Parmi les nombreuses substances qui peuvent être enrobées, on peut citer à titre non limitatif :

* Produits pharmaceutiques : - antalgiques (paracétamol notamment)

20

- antipyrétiques

- aspirine et dérivés

- antibiotiques

- anti-inflammatoires

- anti-ulcéreux

25

- anti-hypertenseurs

- neuroleptiques

- anti-dépresseurs

- oligonucléotides

- peptides

30

- protéines

* Produits cosmétiques : - auto-bronzant, anti-UV

* Produits agro-alimentaires : - vitamines

35 Ces substances actives se présentent sous la forme de poudre de faible granulométrie, typiquement de l'ordre de quelques micromètres, et plus généralement de environ $0,1 \mu\text{m}$ à environ $800 \mu\text{m}$.

Une caractéristique remarquable du procédé selon l'invention est qu'il peut être mis en oeuvre à partir de particules de matières actives de géométrie très variée, comprenant aussi bien des formes très régulières ou au contraire très irrégulières. Le procédé peut être utilisé pour encapsuler des

5 particules parfaitement sphériques, des cristaux ou microcristaux non sphériques mais présentant des formes très régulières, ou encore des particules de forme très irrégulière. Ce peuvent être par exemple des poudres obtenues par cristallisation, précipitation, pyrolyse, évaporation d'une

10 solution, atomisation-séchage, mais aussi des poudres issues d'un broyage, d'une granulation, d'un procédé d'extrusion, ou de tout procédé mécanique de réduction de taille. Des particules solides poreuses peuvent également être encapsulées par ledit procédé. Dans ce cas, une des caractéristiques de l'enrobage réside dans son aptitude à épouser fidèlement la surface des

15 particules jusque dans les pores et les crevasses de la surface, car la désolvation du polymère et sa précipitation ou condensation à la surface des particules est bien contrôlée par la quantité et les conditions d'introduction (pression, température) du CO₂, la microcapsule finale est alors caractérisée par l'absence de pores en surface susceptibles d'exposer la matière active au

20 milieu extérieur.

Le solvant du polymère

Le choix du solvant ou mélange de solvants convenant dans le cadre du procédé selon l'invention est fonction de la nature du polymère à mettre en solution.

25 Dans le cas des polymères acryliques, on citera les cétones (cyclohexanones) les alcools (méthanol, éthanol, butanol, isopropanol, propylène glycol), les mélanges eau/alcool, acétone/alcool, le P. G.A. (acétate de polypropylène glycol), les esters (acétate d'éthyle).

Le solvant présente généralement un caractère polaire protique ou aprotique et n'est pas un agent entraîneur du polymère dans le CO₂, i.e. il

30 n'augmente pas de façon significative la solubilité du polymère dans le CO₂ supercritique.

Principe du procédé

35 Sur un plan pratique, le procédé est mis en oeuvre dans un autoclave. La mise en contact du CO₂ avec la suspension de principe actif contenant le polymère en solution est soit effectuée par introduction du CO₂

dans un autoclave contenant déjà la suspension, soit par injection de la suspension dans un autoclave contenant le CO₂.

On rappelle que ce contact intime entre le CO₂ et la suspension est assuré soit avec un CO₂ sous forme liquide/gaz (le liquide étant mélangé à la suspension et mouillant les particules de substance active), soit directement
5 par du CO₂ à l'état supercritique.

Selon une variante, la suspension est mise en contact avec du CO₂ liquide, puis l'on augmente la pression et/ou la température de façon à faire passer le CO₂ à l'état supercritique pour extraire le solvant. De préférence, la
10 température du CO₂ liquide est comprise entre 20 et 50°C et la pression entre 50 et 150.10⁵ Pa. De préférence, la température du CO₂ supercritique est comprise entre 35 et 45°C et la pression entre 100 et 140.10⁵ Pa.

Le poids de solvant du polymère introduit dans l'autoclave représente au moins 3 % du poids de fluide, supercritique ou liquide, utilisé
15 pour provoquer la désolvatation du polymère et préférentiellement entre 3,5 % et 25 % du poids du fluide.

Il se produit une séparation de phase avec coacervation (précipitation) du polymère autour des particules de substance active et passage du solvant dans la phase CO₂.

20 L'invention concerne également de nouvelles microcapsules comprenant une substance active enrobée dans une couche de polymère sensiblement polaire, caractérisées en ce que la couche de polymère présente une faible énergie de surface et en ce que les microcapsules sont susceptibles d'être obtenues par le procédé selon l'invention.

25 Selon des caractéristiques supplémentaires, la couche de polymère épouse la surface de la particule de substance active jusque dans les porosités internes et les microcapsules présentent une surface exempte de pores exposant la particule de substance active au milieu extérieur.

Ces microcapsules sont en effet nouvelles en soi pour les deux
30 raisons suivantes. En effet, en premier lieu, la couche d'enrobage présente une conformation différente à plusieurs titres. Elle est caractérisée par l'absence de pores en surface susceptibles d'exposer la matière active au milieu extérieur, et par l'absence substantielle de motifs polaires à la surface de la microcapsule. Pour cette raison, ces microcapsules diffèrent de celles
35 obtenues par le procédé de coacervation classique tel qu'il a été décrit ci-dessus dans la description. L'origine de cette conformation différente est liée

au fait que la désolvatation est effectuée de façon contrôlée grâce à l'apport d'une quantité de CO₂ appropriée, dans des conditions de pression et température bien choisies et que le CO₂ présente un caractère peu polaire, qui induit l'orientation vers la surface des particules des groupements du polymère les moins polaires.

Un autre aspect remarquable des microcapsules selon l'invention est que la couche d'enrobage est quasiment exempte de solvant. En tout cas, elle contient moins de 500 ppm de solvant et de préférence moins de 300 ppm de solvant.

Ces nouvelles microcapsules présentent par ailleurs, du fait de leur faible énergie de surface, un effet barrière plus important, qui de ce fait ralentit la dégradation de la couche d'enrobage et la diffusion de la substance active vers les milieux polaires tels que les fluides physiologiques, les formulations aqueuses, La dimension de ces microcapsules varie entre 10 nm et 1 mm, et préférentiellement entre 20 nm et 500 µm.

Le taux de substance active est avantageusement compris entre 25 et 95 % (en poids), et préférentiellement entre 60 % et 90 % (en poids).

L'invention concerne également l'application de ces microcapsules à la réalisation de produits cosmétiques, pharmaceutiques ou agroalimentaires.

L'invention va maintenant être décrite par les exemples non limitatifs ci-après.

Exemple 1

On solubilise 40 mg d'un copolymère acide méthacrylique, acrylate et méthacrylate d'alkyle commercialisé par la société Röhm sous la marque Eudragit L. 100® dans 54 ml d'éthanol absolu. On met 200 mg d'hémoglobine bovine (HB) provenant de la Société Sigma, en suspension dans la solution ainsi obtenue et on place la suspension dans un autoclave de capacité 1,5 l.

Dans un premier temps, on monte en pression à 80.10⁵ Pa en introduisant le CO₂ liquide tout en restant à température constante de 25°C. Le CO₂ se maintient donc à l'état liquide.

Le CO₂ liquide se mélange avec la suspension permettant de mouiller convenablement l'hémoglobine. Le CO₂ liquide assure la précipitation progressive du polymère. On fait passer le CO₂ à l'état supercritique en augmentant la pression jusqu'à 125.10⁵ Pa et en montant

conjointement la température à 40°C (ce qui correspond à une densité de CO₂ d'environ 0,72 kg/dm³), ce qui permet d'extraire l'éthanol. On maintient ces conditions pendant 15 minutes. On évacue le mélange CO₂/éthanol, en décompressant jusqu'à 75.10⁵ Pa (afin de rester en phase supercritique) dans le séparateur, au niveau duquel l'éthanol est récupéré et le CO₂ retourne dans un réservoir. 25 ml d'éthanol sont récupérés. On réitère plusieurs cycles successifs d'introduction du CO₂ liquide, de passage à l'état supercritique et d'évacuation du mélange CO₂/éthanol jusqu'à élimination complète de l'éthanol. La décompression se fait obligatoirement par la phase gazeuse afin de ne pas reconcentrer le polymère dans l'éthanol restant.

Après la phase de décompression, on peut ainsi répéter l'opération plusieurs fois en réintroduisant du CO₂ afin de retrouver une pression de 125.10⁵ Pa et une température de 40°C.

Ensuite, on peut dépressuriser et relâcher le mélange CO₂/solvant à l'extérieur puis introduire du CO₂ frais que l'on porte à l'état supercritique afin d'extraire complètement le solvant. La température dans ce cas est généralement comprise entre 35 et 45°C et la pression entre 100 et 140.10⁵ Pa.

Selon une variante, on peut également directement mettre en contact la suspension avec du CO₂ supercritique dans les conditions indiquées ci-dessus.

230 mg de microcapsules de taille moyenne 200 à 300 µm et comportant 83,3 % en poids d'hémoglobine sont récupérées et il ne reste plus d'éthanol dans l'autoclave. Les microcapsules résistent à l'eau. En effet, on voit nettement, grâce à une observation microscopique, que l'hémoglobine enrobée ne se dissout pas dans une goutte d'eau, alors qu'un échantillon non enrobé donne rapidement une coloration rouge à la goutte d'eau.

Exemples 2-8 :

Plusieurs autres essais effectués dans les mêmes conditions, mais en faisant varier la quantité d'hémoglobine bovine (HB) et la quantité de solvant, ont donné les résultats suivants :

<u>ex.</u>	<u>eth(ml)</u>	<u>HB(mg)</u>	<u>HB/Eudr(mg)</u>	<u>HB/Eudr</u>
2	50	500	500/99,9	83,31/16,7
3	50	515	515/50,31	91,1/8,9
4	50	511,5	511,5/158	76,4/23,6
5 5	50	1012,5	1012,5/103	90,8/9,2
6	50	233,4	233,4/100	70/30
7	50	501	501/101	83,2/16,8
8	50	502	502/101	83,2/16,8

- 10 eth : éthanol
 HB : hémoglobine bovine
 Eudr : Eudragit L100®

Vérification de la qualité de l'enrobage

- 15 On compare la cinétique de dissolution de l'hémoglobine microencapsulée dans un tampon phosphate de pH = 7 durant une heure, à 37°C par rapport à de l'hémoglobine non encapsulée (échantillon témoin T). Dans un récipient muni d'un agitateur sur la tige duquel est attaché un sachet en papier contenant l'échantillon à tester, on effectue des
 20 prélèvements au cours du temps et l'on évalue la concentration de l'échantillon par la spectrophotométrie dans le visible (405 nm = λ_{\max} de l'hémoglobine). On remarque que l'Eudragit L-100 n'absorbe pas à cette longueur d'onde.

- La cinétique de dissolution est comparée à celle obtenue pour de
 25 l'hémoglobine non traitée.

Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous après une heure de dissolution.

	<u>Echantillon</u>	<u>concentration en HB (g/l)</u>
	Témoin T (taux de charge 100 %)	0,1763
30	2	0,0343
	3	0,019
	4	0,0414
	5	0,0048
	6	0,0009
35	7	0,0286
	8	0,0323

On constate donc un fort retard à la libération du fait de l'enrobage.

Ces mesures de cinétique sont représentées sur la figure annexée (concentration d'hémoglobine/temps). Un retard à la dissolution est observé
5 de manière nette.

Exemple 9

On solubilise 4 g d'homopolymère d'acide L lactique (PLA) Résomer® L 206 (commercialisé par BOEHRINGER-INGELHEIM) dans 130 ml de
10 dichlorométhane. On met 8 g de poudre d'albumine de sérum bovin (BSA) (commercialisée par la société SIGMA) en suspension dans la solution ainsi obtenue.

On monte en pression à $80 \cdot 10^5$ Pa en introduisant le CO_2 liquide, la température étant maintenue à 25°C . Le CO_2 est ainsi maintenu l'état liquide.

15 Le CO_2 liquide se mélange à la suspension et provoque la précipitation progressive du polymère. On fait passer le CO_2 à l'état supercritique en augmentant la pression à $90 \cdot 10^5$ Pa et en montant conjointement la température à 40°C , ce qui permet d'extraire le dichlorométhane.

20 On maintient ces conditions pendant 30 min. On évacue le mélange CO_2 /dichlorométhane vers le séparateur au niveau duquel le dichlorométhane est récupéré, et le CO_2 recyclé retourne dans le réservoir. On réitère plusieurs cycles successifs d'introduction du CO_2 , de passage à l'état supercritique et d'évacuation du mélange CO_2 /dichlorométhane jusqu'à
25 élimination complète du dichlorométhane.

On récupère dans l'autoclave 11,2 g de microcapsules sous forme de poudre sèche d'une taille moyenne de $50 \mu\text{m}$ environ. Un dosage du dichlorométhane par chromatographie en phase gaz effectué après hydrolyse basique ($\text{Na OH } 1\text{N}$) en présence de chlorure d'isopropyle comme
30 étalon interne montre que le taux de dichlorométhane résiduel dans les microcapsules est inférieur ou égal à 300 ppm (par rapport au polymère).

Par ressolubilisation des microcapsules obtenues dans le dichlorométhane, on détermine le taux de BSA contenue dans ces capsules : ce taux est trouvé de 68 % (en poids, par rapport au poids total de microcapsules).

REVENDECATIONS

1. Procédé de préparation de microcapsules comprenant une substance active enrobée d'une couche de polymère sensiblement polaire, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 5 - mettre en suspension une substance active dans une solution de polymère sensiblement polaire dans un solvant organique, ladite substance étant insoluble dans le solvant organique,
- ledit polymère sensiblement polaire étant insoluble dans le CO₂ liquide ou à l'état supercritique,
- 10 ledit solvant organique étant soluble dans le CO₂ liquide ou supercritique,
- mettre en contact la suspension avec du CO₂ liquide ou supercritique, de façon à désolvater de façon contrôlée le polymère sensiblement polaire et assurer sa coacervation,
- 15 - extraire substantiellement le solvant au moyen de CO₂ à l'état supercritique et évacuer le mélange CO₂/solvant,
- récupérer les microcapsules.

2. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polymère est choisi dans le groupe constitué par

20 les polysaccharides, les dérivés cellulosiques, les polymères dérivés de l'acide acrylique ou méthacrylique, les polymères biodégradables de type poly(α -hydroxyacide), les polymères dérivés des esters vinyliques, les polyesters, les polyamides, les polyanhydrides, les polyorthoesters, les polycyanoacrylates, les polyphosphazènes.

25 3. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 2, caractérisé en ce que les polymères présentent une masse molaire comprise entre 2.10³ et 2.10⁵ g/mole.

4. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant est choisi dans le groupe constitué par les

30 cétones, les alcools, les esters.

5. Procédé de préparation de microcapsules selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la suspension est mise en contact avec du CO₂ liquide, puis en ce que l'on augmente la pression et/ou la température de façon à faire passer le CO₂ à l'état supercritique pour extraire

35 le solvant.

6. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication

1 ou 5, caractérisé en ce que la température du CO₂ liquide est comprise entre 20 et 50°C et la pression entre 50 et 150.10⁵ Pa.

7. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 1 ou 5, caractérisé en ce que la température du CO₂ supercritique est comprise
5 entre 35 et 45°C et la pression entre 100 et 140.10⁵ Pa.

8. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 1 ou 5 ou 7, caractérisé en ce que le mélange CO₂ supercritique/solvant est évacué par la phase gazeuse.

9. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication
10 1 ou 4, caractérisé en ce que le poids de solvant du polymère représente au moins 3 % du poids de fluide, supercritique ou liquide, utilisé pour provoquer la désolvatation du polymère, avantageusement 3,5 à 25 % du poids du fluide.

10. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 1, caractérisé en ce que la substance active présente une granulométrie
15 comprise entre 10 nm et 1 mm, avantageusement 20 nm et 500 µm.

11. Procédé de préparation de microcapsules selon la revendication 10, caractérisé en ce que la substance active est choisie dans le groupe constitué parmi les antalgiques, notamment le paracétamol, les anti-ulcéreux, les anti-hypertenseurs, les neuroleptiques, les anti-dépresseurs, les
20 oligonucléotides, les antipyrétiques, l'aspirine et ses dérivés, les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les peptides, les vitamines.

12. Microcapsules comprenant une substance active enrobée dans une couche de polymère sensiblement polaire choisie dans le groupe constitué par les polysaccharides, les dérivés cellulosiques, les polymères
25 dérivés de l'acide acrylique ou méthacrylique, les polycyanoacrylates, les polymères biodégradables de type poly(α-hydroxyacide), les polymères dérivés des esters vinyliques, les polyesters, les polyamides, les polyanhydrides, les polyorthoesters et les polyphosphazènes, caractérisées en ce que la couche de polymère présente une faible énergie de surface et en
30 ce que les microcapsules sont susceptibles d'être obtenues par le procédé selon l'une des revendications 1 à 11.

13. Microcapsules selon la revendication 12, caractérisées en ce que le taux de substance active en poids par microcapsule est compris entre 25 et 95 %, avantageusement 60 à 90 %.

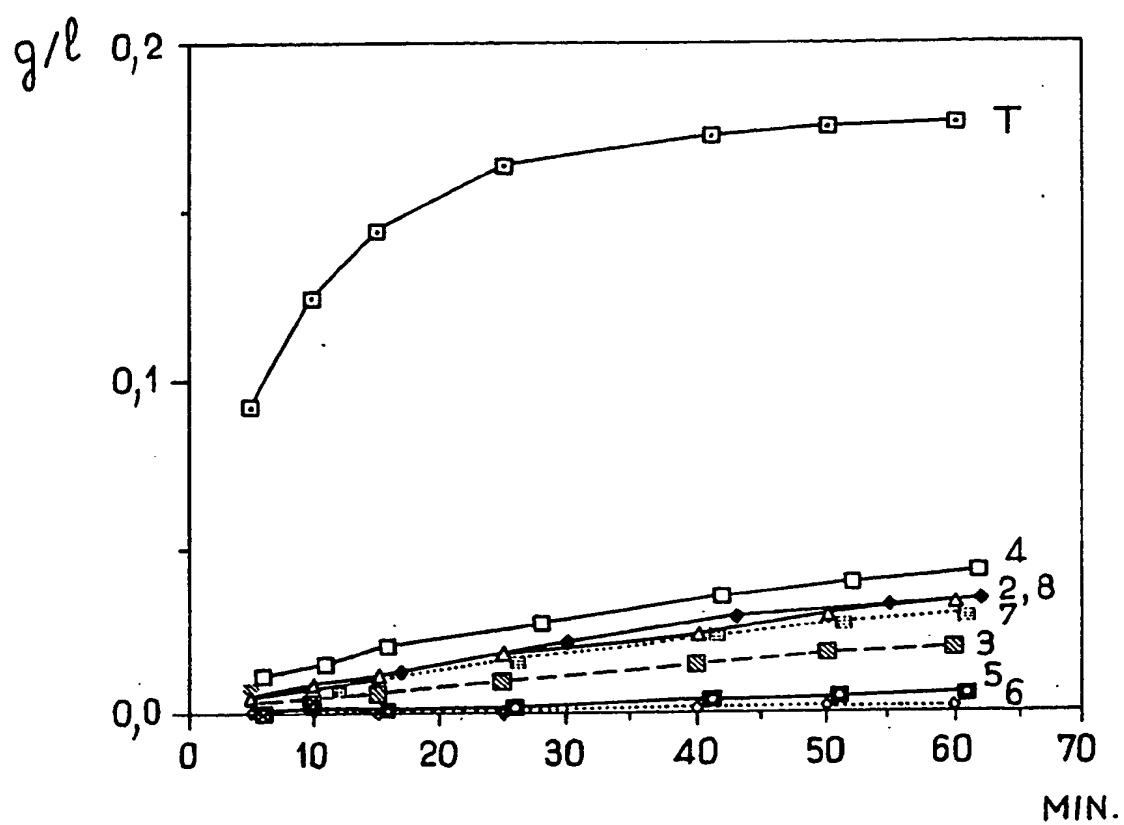
14. Microcapsules selon la revendication 12 ou 13, caractérisées en
35 ce que le diamètre moyen est compris entre 10 nm et 1 mm.

15. Microcapsules selon l'une des revendications 12 à 14,

caractérisées en ce que la couche de polymère polaire comprend moins de 500 ppm de solvant.

16. Application des microcapsules selon l'une des revendications 12 à 16, à la réalisation de produits cosmétiques, pharmaceutiques ou agroa-
- 5 alimentaires.

1 / 1



RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2753639

N° d'enregistrement
nationalFA 533408
FR 9611665

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO 92 11000 A (SCHWARZ PHARMA AG) * revendications 1-8; exemples 1-3 *	1,2,5,8, 10,12,16
X	EP 0 542 314 A (TRUSTEES OF PRINCETON UNIVERSITY) * revendications 1-12 *	1,3,4
D,A	EP 0 706 821 A (CENTRE DE MICROENCAPSULATION) * revendications 1-20 *	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		B01J
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
4 Juin 1997		Fouquier, J-P
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)